



**Biblioteca
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

Farmacoterapia para el abandono del hábito de fumar: efectos por subgrupos definidos por marcadores biológicos informados genéticamente (Revisión)

Schuit E, Panagiotou OA, Munafò MR, Bennett DA, Bergen AW, David SP

Schuit E, Panagiotou OA, Munafò MR, Bennett DA, Bergen AW, David SP.

Pharmacotherapy for smoking cessation: effects by subgroup defined by genetically informed biomarkers

(Farmacoterapia para el abandono del hábito de fumar: efectos por subgrupos definidos por marcadores biológicos informados genéticamente).

Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 9. Art. No.: CD011823.

DOI: [10.1002/14651858.CD011823.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011823.pub2).

www.cochranelibrary.com/es

Farmacoterapia para el abandono del hábito de fumar: efectos por subgrupos definidos por marcadores biológicos informados genéticamente (Revisión)

Copyright © 2018 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

WILEY

[Revisión de intervención]

Farmacoterapia para el abandono del hábito de fumar: efectos por subgrupos definidos por marcadores biológicos informados genéticamente

Ewoud Schuit^{1,2,3}, Orestis A. Panagiotou⁴, Marcus R Munafò⁵, Derrick A Bennett⁶, Andrew W Bergen⁷, Sean P David⁸

¹Meta-Research Innovation Center at Stanford (METRICS), Stanford University, Stanford, CA, USA. ²Cochrane Netherlands, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands. ³Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands. ⁴Department of Health Services, Policy & Practice, School of Public Health, Brown University, Providence, RI, USA. ⁵School of Experimental Psychology and MRC Integrative Epidemiology Unit, University of Bristol, Bristol, UK. ⁶Clinical Trial Service Unit and Epidemiological Studies Unit, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oxford, UK. ⁷Biorealm, Culver City, CA, USA. ⁸Division of Primary Care and Population Health, Department of Medicine, Stanford University, Stanford, California, USA

Dirección de contacto: Ewoud Schuit, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands. e.schuit@umcutrecht.nl.

Grupo Editorial: Grupo de Adicción al Tabaco.

Estado y fecha de publicación: Editada (sin cambios en las conclusiones), publicada en el número 2, 2018.

Referencia: Schuit E, Panagiotou OA, Munafò MR, Bennett DA, Bergen AW, David SP. Pharmacotherapy for smoking cessation: effects by subgroup defined by genetically informed biomarkers (Farmacoterapia para el abandono del hábito de fumar: efectos por subgrupos definidos por marcadores biológicos informados genéticamente). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 9. Art. No.: CD011823. DOI: [10.1002/14651858.CD011823.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011823.pub2).

Copyright © 2018 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

Las terapias para el abandono del hábito de fumar no son efectivas para todos los fumadores, y los investigadores están interesados en la identificación de los subgrupos de individuos (p.ej. basados en el genotipo) que responden mejor a tratamientos específicos.

Objetivos

Evaluar si las tasas de abandono varían según los marcadores biológicos informados genéticamente dentro de los brazos de tratamiento con farmacoterapia y en comparación con placebo. Evaluar los efectos de las farmacoterapias para el abandono del hábito de fumar en subgrupos de fumadores definidos por genotipo para los polimorfismos significativos identificados de todo el genoma.

Métodos de búsqueda

Se realizaron búsquedas en el registro especializado del Grupo Cochrane de Adicción al Tabaco, los registros de ensayos clínicos y las bases de datos genéticas para obtener ensayos de las farmacoterapias para el abandono del hábito de fumar desde el inicio hasta el 16 agosto de 2016.

Criterios de selección

Se incluyeron ensayos controlados aleatorios (ECA) que incluían a fumadores adultos e informaban los análisis farmacogenómicos provenientes de los ensayos de las farmacoterapias para el abandono del hábito de fumar versus controles. Los ensayos elegibles incluyeron los que presentaban datos sobre los polimorfismos de único nucleótido (PUN) significativos de todo el genoma a priori ($p < 5 \times 10^{-8}$), los no PUN repetidos, o el radio de metabolito-nicotina (RMN), de aquí en adelante descritos conjuntamente como marcadores biológicos.

Obtención y análisis de los datos

Se utilizaron los procedimientos metodológicos estándar previstos por la Colaboración Cochrane. El resultado primario fue la abstinencia del hábito a los seis meses después del tratamiento. El resultado secundario fue la abstinencia al final del tratamiento (FDT). Se realizaron dos tipos de metanálisis - uno en el cual se evaluó el abandono del hábito de fumar del tratamiento activo versus placebo dentro de los grupos de genotipos, y otro en el cual se comparó el abandono del hábito de fumar a través de los grupos de genotipos dentro de los brazos de tratamiento. Se realizaron los análisis por separado en personas de raza blanca no hispanos (BNH) y de raza negra no hispanos (NNH). Se evaluó la heterogeneidad entre los grupos de genotipos mediante T^2 , I^2 y la estadística Q de Cochrane.

Resultados principales

Los análisis incluyeron 18 ensayos con 9017 participantes, de los cuales 6924 eran BNH y 2093, NNH. Hubo datos disponibles para los siguientes marcadores biológicos: nueve PUN (rs1051730 [*CHRNA3*]; rs16969968; rs588765 y rs2036527 [*CHRNA5*]; rs3733829 y rs7937 [en *EGLN2*, cerca de *CYP2A6*]; rs1329650 y rs1028936 [*LOC100188947*]; y rs215605 [*PDE1C*]), dos repeticiones en tándem de número variable (VNTR; *DRD4* y *SLC6A4*) y el RMN. Los datos incluidos produjeron un total de 40 comparaciones activas versus placebo, 16 comparaciones activas versus activas y 64 comparaciones entre genotipos dentro de los brazos de tratamiento.

Para los metanálisis que muestran una heterogeneidad estadísticamente significativa entre los grupos de genotipos, se encontró que la calidad de la evidencia (GRADE) generalmente fue moderada. La calidad se disminuyó con mayor frecuencia debido a la imprecisión o al riesgo de sesgo por el posible sesgo de selección en la determinación del genotipo de los participantes del ensayo.

Comparaciones de los efectos relativos del tratamiento por genotipo

Para la abstinencia a seis meses, se encontró heterogeneidad estadísticamente significativa entre los genotipos (rs16969968) para la terapia de reemplazo de nicotina (TRN) versus placebo a los seis meses para los participantes NNH ($P = 0,03$; $n =$ dos ensayos), pero no para otros marcadores biológicos ni comparaciones de tratamientos. La abstinencia a seis meses aumentó en el grupo de TRN activo comparado con placebo entre los participantes con un genotipo GG (cociente de riesgos [CR] 1,47; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,07 a 2,03), pero no en el grupo combinado de participantes con un genotipo GA o AA (CR 0,43; IC del 95%: 0,15 a 1,26; cociente de los cocientes de riesgos [CCR] GG versus GA o AA de 3,51; IC del 95%: 1,19 a 10,3).

Comparaciones de los efectos del tratamiento entre grupos de genotipos dentro de los brazos de asignación al azar a la farmacoterapia

Para los que recibieron TRN activa, el tratamiento fue más efectivo para lograr la abstinencia a seis meses entre los individuos con una RMN lenta que entre los que presentaban una RMN normal entre los participantes BNH y NNH combinados (RMN normal versus RMN lenta: CR 0,54; IC del 95%: 0,37 a 0,78; $n = 2$ ensayos). No se encontraron diferencias de este tipo en los efectos del tratamiento entre los genotipos a los seis meses para ninguno de los otros marcadores biológicos entre los individuos que recibieron farmacoterapia o placebo.

Conclusiones de los autores

No se identificaron efectos diferenciales generalizados del tratamiento con farmacoterapia basado en el genotipo. Algunos grupos de genotipos dentro de determinados grupos étnicos pueden beneficiarse más con la TRN o pueden beneficiarse menos con la combinación de bupropión con TRN. El lector debe interpretar estos resultados con cuidado debido a que ninguno de los metanálisis estadísticamente significativos incluyeron más de dos ensayos por comparación de genotipos, muchos intervalos de confianza fueron amplios, y la calidad de esta evidencia (GRADE) fue generalmente moderada. Aunque se encontró evidencia de una eficacia superior de la TRN para los metabolizadores normales versus lentos del RMN, debido a la falta de heterogeneidad entre los grupos de RMN, no fue posible establecer la conclusión de que la TRN es más efectiva para metabolizadores lentos. Se necesita acceso a datos adicionales de ensayos múltiples, en particular para las comparaciones de diferentes farmacoterapias.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

¿Los genes de las personas afectan la efectividad de la medicación para ayudar a los pacientes dejar de fumar?

Antecedentes

El abandono del hábito de fumar reduce extraordinariamente el riesgo de muerte prematura, aunque las tasas de abandono del hábito de fumar siguen siendo bajas, incluso con la ayuda de los tratamientos para dejar de fumar. La investigación reciente ha indicado que las diferencias en las partes de los genes, llamadas “genotipos”, pueden ayudar a establecer qué fumadores podrían obtener más ayuda mediante los diferentes tratamientos. Sin embargo, se necesita más investigación para confirmar si los genes afectan cuán efectivos son los diferentes tratamientos para ayudar a los pacientes a dejar de fumar.

Características de los estudios

Se realizaron búsquedas de estudios de los fumadores tratados con medicación para ayudarlos a dejar el hábito. Se consideraron los genes de los pacientes y la eficacia de sus cuerpos para procesar la nicotina, debido a que este hecho podría ayudar a identificar a los pacientes con más probabilidades de abandonar el hábito de forma exitosa. Se encontraron 33 estudios relevantes a la revisión, y fue

posible conseguir suficiente información para 18 ensayos clínicos, con más de 9000 fumadores, que consideraban diferentes fármacos usados para ayudar a los pacientes a dejar de fumar.

Resultados clave

Los resultados indican que los fumadores con genotipos específicos pueden tener mayor probabilidad de éxito al dejar de fumar con la administración de terapias de reemplazo de nicotina en comparación con los fumadores que no tienen dichos genotipos específicos. Los fumadores cuyos cuerpos procesan la nicotina más lentamente también pueden beneficiarse más con la terapia de reemplazo de nicotina. No se observaron efectos de los genes sobre la efectividad de medicamentos además de la terapia de reemplazo de nicotina.

Calidad de la evidencia

Estos resultados deben interpretarse con cuidado ya que los estudios incluidos no asignaron los tratamientos a los fumadores sobre la base del genotipo o la velocidad a la que procesan la nicotina, y porque se incluyó un número pequeño de ensayos clínicos en algunas comparaciones.